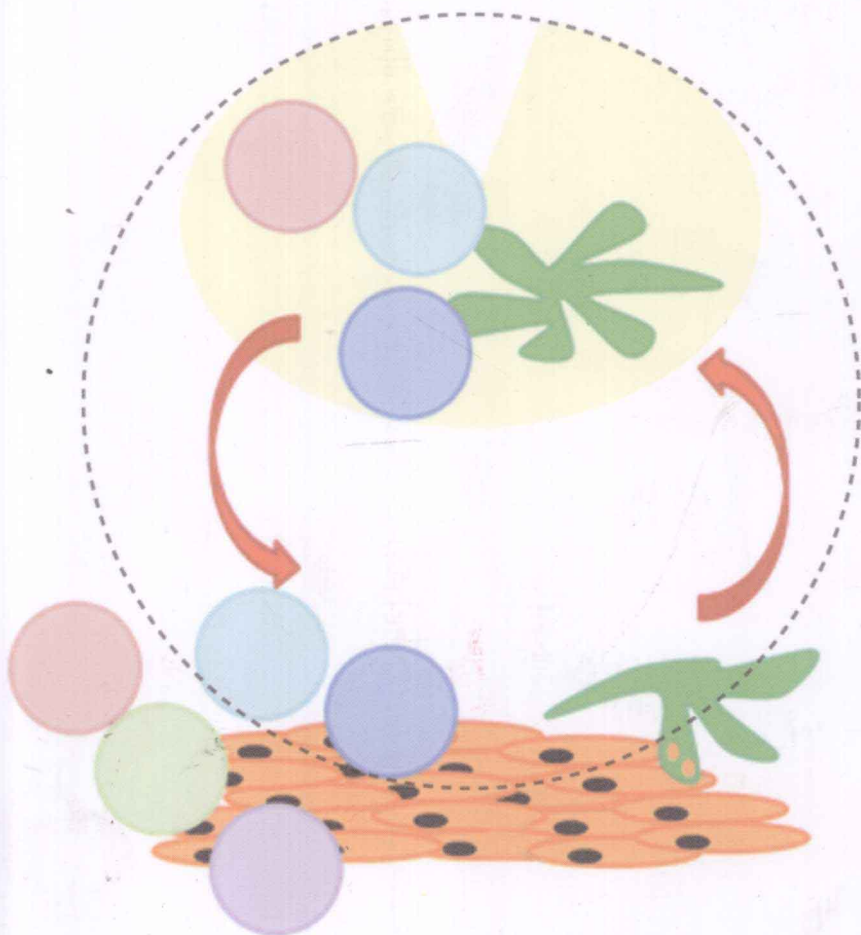


Modern Tumor  
Immuno-Targeted Therapy

# 现代肿瘤**免疫靶向**治疗

房良华 / 主编



东南大学出版社  
Southeast University Press

Modern Tumor  
Immune Targeted Therapy

# 现代肿瘤免疫靶向治疗

张树军 主编



人民卫生出版社  
RENRENHYIGIENSHU  
PUBLISHING HOUSE

# 现代肿瘤免疫靶向治疗

主 编 房良华

东南大学出版社  
· 南京 ·

### 图书在版编目(CIP)数据

现代肿瘤免疫靶向治疗/房良华主编. —南京:  
东南大学出版社, 2010. 11  
ISBN 978-7-5641-2489-2

I. ①现… II. ①房… III. ①肿瘤免疫疗法 IV.  
①R730.51

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2010)第 204521 号

### 现代肿瘤免疫靶向治疗

---

出版发行 东南大学出版社  
出 版 人 江建中  
社 址 南京市四牌楼 2 号(邮编:210096)  
印 刷 兴化印刷有限责任公司  
开 本 700mm × 1000mm 1/16  
印 张 23.25  
字 数 451 千字  
版 次 2010 年 11 月第 1 版 2010 年 11 月第 1 次印刷  
定 价 68.00 元

---

\*东大版图书若有印装质量问题,请与读者服务部联系,电话:025-83792328

## 内容提要

本书分两篇。第一篇阐述了肿瘤细胞如何从免疫监视到免疫逃逸而发展成肿瘤,分析了肿瘤发生发展过程中的免疫分子学机制,从免疫的视觉来寻找可能的治疗肿瘤的靶点,并优化这些靶点,以便能更好地针对这些靶点进行治疗。从机制靶点治疗策略,逐步深入,循序渐进。每章后还提出问题,展望未来,作为引导课题设计的思路,可谓是独具匠心。第二篇对靶向药物的作用机制、临床适应证、临床试验、不良反应、用量用法进行全面系统的阐述,对于临床合理使用靶向药物具有较强的指导意义和较高的参考价值。

## 前 言

世界上每年都会有大量的抗肿瘤药物上市,但肿瘤的发病率和病死率仍越来越高,肿瘤的治疗仍处于停滞不前的状态。当细胞毒性化疗药物将大部分肿瘤细胞都摧毁后,少量对这种药物有抗性的细胞仍有能力成为新的肿瘤灶。更糟的是,这种肿瘤对先前有效的治疗不再产生反应,因为肿瘤细胞在细胞毒性药物的选择性压力下会产生抗性。实际上,选择的概念构成理解这种疾病的重要内容,即在正常致死条件下存活而被选择出来的那部分肿瘤细胞,导致了肿瘤的复发和发展。而免疫系统特别适合于清除这部分化疗或放疗很难杀灭的肿瘤细胞(静止期细胞或肿瘤干细胞),因此通过免疫治疗将有助于延长患者的无瘤生存期。事实上,即使这种治疗并没有治愈肿瘤,而是将肿瘤细胞逆转为类似于 HIV 感染那样的亚临床状态,这也是值得称颂的。根据免疫治疗的反应,人们越来越清楚,为了给免疫激活作用“加油”的同时,免疫抑制的“刹车停顿”也是必不可少的。因此,明确知道肿瘤在发生过程中能够逃脱激活的免疫系统的监控的情况下,该过程的具体机制就成了问题的关键,以便让这种平衡向免疫系统倾斜。

本书分两篇。第一篇是肿瘤免疫学基础篇,介绍了肿瘤免疫机制、肿瘤免疫治疗的靶标及肿瘤免疫治疗的策略,阐述肿瘤细胞如何从免疫监视到免疫逃逸而发展成肿瘤,分析肿瘤发生发展过程中的免疫分子学机制,从免疫的视觉来寻找可能的靶点,并如何优化这些靶点,以便能更好地针对这些靶点进行治疗。第二篇是肿瘤分子靶向治疗药物篇,根据国内外最新进展分别介绍单克隆抗体类、酪氨酸激酶类和其他类的靶向药物,从它们的作用机制、适应证及其开展的临床试验、不良反应、用量用法方面进行了详述。

本书具有以下几个显著特点:

1. 本书从肿瘤免疫这一视角阐述肿瘤的靶向治疗,将肿瘤免疫过程中存在

的治疗靶点(如肿瘤抗原、免疫细胞、免疫细胞膜分子等)进行归纳、总结,而其他同类书中未发现有类似的阐述。每章中还单列了一项“问题与展望”以引导课题设计的思路,可谓是独具匠心。

2. 分子靶向药物层出不穷,但目前没有一本系统介绍靶向药物的书籍。本书根据目前最新的国内外进展将分子靶向药物分类介绍,从它们的作用机制、适应证及其开展的临床试验、不良反应、用量用法方面进行了详述,对于临床合理使用靶向药物具有较强的指导意义和较高的参考价值。

3. 本书内容新颖,时效性强,引用文献截止到2010年,反应了肿瘤免疫靶向治疗的最新发展动态。

本书既可作为高等院校师生课题设计的引导,又可作为肿瘤内科临床工作者的一部工具书,具有较高的临床应用价值,可为肿瘤免疫靶向治疗起到促进作用。

本书的编写过程中,承蒙赵健、庄玉明等老师为编写本书付出的辛勤劳动和给予的大力支持,在此深表谢意。

限于编者水平,书中难免存在疏漏和欠妥之处,欢迎广大读者提出批评意见,以便今后修订完善。

房良华

于江苏省中医院 中西医结合肿瘤临床研究中心

2010年8月

## 目 录

## 第一篇 肿瘤免疫学基础

第一章 免疫系统的基本组成和功能	3
第一节 免疫器官	3
第二节 免疫细胞	6
第二章 肿瘤免疫学进展	12
第一节 免疫监视学说	12
第二节 免疫编辑学说	13
第三节 问题与展望	20
第三章 抗肿瘤免疫的效应机制	22
第一节 细胞免疫效应机制	22
第二节 体液免疫效应机制	35
第四章 肿瘤微环境与肿瘤免疫	37
第一节 肿瘤间质	37
第二节 肿瘤细胞、肿瘤间质与微环境的关系	45
第三节 肿瘤微环境与肿瘤免疫的关系	46
第五章 肿瘤免疫治疗的靶标	50
第一节 肿瘤抗原	50
第二节 免疫细胞膜表面分子	54
第三节 免疫细胞	116
第四节 细胞因子	144
第五节 其他分子	210
第六章 肿瘤免疫治疗策略	231
第一节 肿瘤的主动免疫治疗	231
第二节 肿瘤的被动免疫治疗	238
第三节 肿瘤的免疫基因治疗	242



第七章 肿瘤免疫治疗问题和展望·····	248
第一节 克服免疫抑制,优化肿瘤免疫治疗·····	248
第二节 从肿瘤的免疫编辑不同阶段制定不同的治疗策略·····	251
第三节 肿瘤干细胞与肿瘤免疫治疗·····	252
第四节 中药与肿瘤免疫治疗·····	256

## 第二篇 肿瘤分子靶向治疗药物

第八章 单克隆抗体抗肿瘤药的进展与临床评价·····	267
第九章 单克隆抗体药物·····	273
第一节 抗表皮生长因子受体单克隆抗体·····	273
第二节 血管内皮生长因子受体单克隆抗体·····	286
第三节 抗 CD20 单克隆抗体·····	292
第四节 抗 CD33 单抗·····	298
第五节 抗 CD52 单抗·····	299
第六节 依决洛单抗·····	300
第七节 抗 CTLA-4 单抗·····	300
第十章 小分子酪氨酸激酶抑制剂·····	306
第一节 小分子酪氨酸激酶抑制剂化学结构·····	306
第二节 单靶点小分子靶向药物·····	308
第三节 多靶点小分子靶向药物·····	316
第十一章 其他类型抗肿瘤靶向药·····	332
第一节 抗血管生成药·····	332
第二节 靶向泛素-蛋白酶体抑制剂·····	341
第三节 mTOR 激酶抑制剂·····	344
第四节 细胞周期素抑制剂·····	348
第五节 法基尼转移酶抑制剂·····	350
第六节 组蛋白去乙酰化酶抑制剂·····	353
第七节 环氧化酶-2 抑制剂·····	354
第八节 基因工程药·····	356

## 第一篇 肿瘤免疫学基础

肿瘤免疫学 (tumor immunology) 是研究肿瘤发生、发展与机体免疫系统之间的关系, 以及应用免疫学原理和手段对肿瘤进行预防、诊断和治疗的一门学科。

19 世纪末, 感染性疾病病原的发现和接种疫苗可以诱导免疫系统产生对抗疾病的保护效应的发现, 对医学研究产生了深远的影响。正是以这些理论和原理为背景, 产生了最初的理论, 提出抗肿瘤保护性免疫反应的存在以及诱导和扩大这种反应的可能性。在 19 世纪 90 年代, Coley 试图用细菌提取物治疗癌症患者, 这主要是通过广泛的增强免疫系统来实现的。早在 1908 年 Paul Ehrlich 就提出了细胞免疫直接对抗肿瘤的概念, 并成功地用肿瘤抗原疫苗对动物实施免疫保护。20 世纪 60 年代末期, Thomas 和 Burnet 提出的免疫监视学说为肿瘤免疫奠定了理论基础, 有力地推动了肿瘤免疫学的发展。机体内存在诸多抗肿瘤免疫监视机制, 包括特异性和非特异性的免疫机制, 免疫系统对肿瘤的免疫监视作用抑制了肿瘤的发生、生长和转移, 也有可能使某些肿瘤发生自然消退; 同时体内存在着大量的保护机制, 这也为肿瘤逃避宿主的免疫监视提供了庇护, 使肿瘤逃避机体的免疫监视而继续生长转移。

随着基础免疫学的发展及分子生物学技术在肿瘤免疫学研究中的广泛应用, 有关肿瘤免疫学的研究也达到了一个前所未有的高度, 从“免疫监视”假说演变成“免疫编辑”假说。因此, 深入研究肿瘤与免疫系统之间相互作用机制, 有助于全面了解肿瘤的生物特性, 同时可为现代肿瘤生物治疗学提供新的理论依据。



## 第一章

### 免疫系统的基本组成和功能

免疫系统(immune system)是人和高等动物识别自我和非我,引发免疫应答、执行免疫效应和最终维持自身免疫稳态的组织系统。免疫系统包括免疫器官、免疫细胞和免疫分子。与免疫系统有关的细胞和体液因子又分为先天性免疫(innate immunity or natural immunity)和获得性免疫(acquired immunity)两个相关的功能系统。先天性免疫又称非特异性免疫(non-specific immunity),是与生俱来的、可遗传的,在同一种系的不同个体间无明显差异,初次接触即可发挥效应。因此,任何非自身物质,无论是起源于病毒感染,还是来源于另一个个体(例如移植),都会被效应细胞非特异性识别并进行杀伤,发挥非特异性杀伤的细胞有巨噬细胞、自然杀伤细胞等。获得性免疫又称特异性免疫(specific immunity),是一个更复杂的免疫系统,是指机体与所识别的抗原物质相互作用,发生免疫应答而建立和得到加强的免疫力,其特点是后天获得的,具有针对性、免疫记忆性,但不能遗传,个体差异性显著。特异性免疫由淋巴细胞、抗体和细胞因子等组成,其作用机制复杂,根据其主导成分不同又可分为细胞免疫(cellular immunity)和体液免疫(humoral immunity)。细胞免疫是指由致敏 T 细胞介导的、淋巴因子及其他辅佐细胞参与共同完成的免疫,其特点是出现以细胞浸润为主的炎症反应或 T 淋巴细胞直接杀伤靶细胞的特异性细胞毒作用。体液免疫为 B 细胞介导的免疫, B 细胞受抗原刺激后活化、分化和增殖,形成浆细胞并分泌抗体,发挥体液免疫效应。细胞免疫和体液免疫都是机体特异性免疫形式,在机体免疫应答的过程中又常常存在交叉。

## 第一节 免疫器官

免疫器官主要分为中枢免疫器官(central immune organ)和外周免疫器官(peripheral immune organ)。中枢免疫器官是免疫细胞产生、发育,接受抗原刺激(主要是自身抗原,与自身免疫耐受的形成有关)和分化、成熟的场所,即执行生成免疫细胞的功能,并对外周免疫器官的发育起主导作用。中枢免疫器官包括胸腺和骨髓,鸟类还有腔上囊。外周免疫器官又称二级免疫器官(secondary immune organ),是成熟淋巴细胞定居的场所,也是这些淋巴细胞对外来抗原产生免疫应答的部位之一。外周免疫器官包括淋巴结、脾脏、扁桃体和黏膜淋巴组织等。

## 一、中枢免疫器官

中枢免疫器官是免疫细胞由不成熟发育为成熟并具有免疫功能细胞的场所。

### (一) 骨髓

由骨髓基质细胞构成微环境,多能造血干细胞在骨髓中增殖,生成更多的造血干细胞(hemopoietic stem cell, HSC)。HSC 分化、发育,成熟为粒细胞、单核细胞、红细胞、血小板及 B 细胞。骨髓是 B 细胞生成部位,从胚胎发育后期开始,直至出生后所有时期,骨髓是从 HSC 分化发育为功能性 B 细胞的唯一器官。

在骨髓中,多能 HSC 分化为淋巴干细胞(lymphoid stem cells, LSC),或稍后期的淋巴样祖细胞(lymphoid progenitor),它们可随血流迁入胸腺,发育为功能性 T 细胞。

### (二) 胸腺

胸腺是由胸腺基质细胞(thymic stromal cells, TSC)与胸腺细胞(thymocytes)组成,是 T 细胞,尤其是  $\alpha\beta^+$  T 细胞发育的场所。LSC 迁入胸腺,进行分化,分化为  $\alpha\beta^+$  T 及  $\gamma\delta^+$  T 细胞。在胸腺内,约 95% 以上的胸腺细胞死亡,只有不足 5% 的细胞存活,分化为成熟的辅助性 T 细胞(helper T cells, Th)及细胞毒 T 细胞(cytotoxic T cells, CTL),输出胸腺,定位至外周淋巴器官及组织。

胸腺微环境 TSC 与胸腺细胞相互作用,在导致功能性 T 细胞的生成中至关重要。在裸鼠(nude mice),TSC 缺陷,无胸腺细胞,则无 T 细胞生成。TSC 致 95% 以上的  $\text{TCR}\alpha\beta^+$  胸腺细胞死亡,可显著消除自身抗原应答性 T 细胞,减少自身免疫疾病的发生。

## 二、外周免疫器官

### (一) 淋巴结

淋巴结分皮质区及髓质区。皮质区的浅层由淋巴滤泡及散在的淋巴细胞组成,其主要是 B 淋巴细胞,富含滤泡树突状细胞,亦有少量的巨噬细胞及 Th 细胞,故称为 B 细胞区。皮质区的深层称为副皮质区(paracortex),主要由 T 细胞组成,富含树突状细胞及少量的巨噬细胞,故副皮质区为 T 细胞区。先天性低免疫球蛋白血症遗传病患者,B 细胞区缺陷;先天性胸腺发育不全的患者,T 细胞区缺陷。当 B 细胞对抗原应答时,细胞增殖,B 细胞区扩大;当 T 细胞对抗原应答时,T 细胞增殖,T 细胞区扩大。淋巴结内的髓质区由淋巴索和淋巴窦组成。淋巴索即为致密聚集的淋巴细胞,主要为 B 细胞、浆细胞、一些 T 细胞及巨噬细胞。在髓质区的门处为血管进出口处及输出淋巴管的出口处。淋巴结内 T 细胞约占 75%,B 细胞约占 25%。淋巴结有淋巴循环和血液循环双重系统。经淋巴结内的淋巴循环,将体表或内脏的病原体及异物引流至局部淋巴结,在淋巴结内通过巨噬细胞吞噬,清除

病原体及异物,再将“清洁”的淋巴液由输出淋巴管输出,从而在淋巴结内完成过滤作用。淋巴结内的  $M\Phi$  为成熟的抗原递呈细胞,向 T、B 细胞提呈抗原肽,使它们活化。T 细胞活化后,克隆扩增,分化为效应 T 细胞,B 细胞活化后分化为浆细胞或记忆 B 细胞。浆细胞分泌的 Ab 随淋巴流及血流,分布于全身各处。效应 T 细胞不仅在淋巴结内的局部起作用,更与 T 及 B 免疫记忆细胞一起,输出淋巴管,经胸导管入血流,再分布全身,在全身起作用。

## (二) 脾

脾是体内最大的外周淋巴器官。脾按解剖结构分为白髓及红髓,白髓由密集的淋巴细胞组成,红髓由脾索及血窦组成。脾内有血液循环,但无淋巴循环。血液中的病原体及异物经血液循环带到脾,被巨噬细胞过滤清除;或降解为抗原 (antigens, Ag) 分子后,活化 T 细胞及 B 细胞,进行特异免疫应答。

在脾,B 细胞与 T 细胞亦分隔定位于不同区域。包绕中央小动脉的淋巴鞘为 T 细胞区,主要由 T 细胞、树突状细胞及少量的巨噬细胞组成,此区相当于淋巴结内的副皮质区。在小动脉淋巴鞘的外周有淋巴滤泡,它主要由 B 细胞及少量的巨噬细胞组成,为 B 细胞区。在 T 和 B 细胞区之间有冠状带,内含 T 细胞、B 细胞及巨噬细胞。被 Ag 活化过的 Th 细胞,经冠状带进入淋巴滤泡,进行 T-B 细胞相互协同作用。

脾中抗原来源于血液循环,淋巴细胞及病原体等进入白髓淋巴组织,这与淋巴结中抗原来源于淋巴循环不同。在脾的脾索中有丰富的巨噬细胞,血窦中也有巨噬细胞,能有效直接清除病原体及衰老红细胞,而起重要的滤过作用。

脾中 T 细胞约占 35%,B 细胞约占 55%,约 10% 为巨噬细胞。当被血流来源的 Ag 刺激后,T 细胞及 B 细胞经克隆扩增,数目明显增加,致 T 细胞、B 细胞区体积扩大,脾体积也相应扩大。

## (三) 黏膜伴随的淋巴组织

在呼吸道,肠道及泌尿生殖道的黏膜上皮细胞下,均聚集有无包膜的淋巴组织,这些淋巴组织或较为弥散地分布于肺及小肠黏膜固有层,或形成完整的淋巴滤泡,如扁桃体、小肠的派氏集合淋巴结 (Peyer's patches) 及阑尾。这些淋巴组织内有 B 细胞、浆细胞、巨噬细胞及 T 细胞,受局部入侵病原体的激活,除执行固有免疫外,还活化 B 细胞分化为浆细胞,分泌 IgA 型抗体,输至局部腔道,执行局部特异免疫作用。

在小肠黏膜上皮细胞间存在一类 T 细胞,称上皮内淋巴细胞 (intra-epithelial lymphocytes, EL),其中除  $\alpha\beta^+$  T 细胞外, $\gamma\delta^+$  T 细胞较多,占 10%~40%。局部肠道细胞的胞壁多糖或类脂 Ag,可直接活化  $\gamma\delta^+$  T 细胞,执行固有免疫应答;亦经与抗原提呈细胞表达的 CD1 分子结合,活化  $\alpha\beta^+$  T 细胞,执行特异性免疫应答。

## 第二节 免疫细胞

免疫细胞(immunocyte)泛指所有参与免疫应答或与免疫应答有关的细胞,包括执行适应性免疫功能的 T 细胞、B 细胞及抗原提呈细胞和执行固有免疫功能的 NK 细胞、单核吞噬细胞、B1 - B 细胞及其他细胞(如中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞、肥大细胞等)。免疫细胞是免疫系统的重要组成部分,参与和调节天然免疫和获得性免疫。

免疫细胞中的 T、B 细胞表面具有抗原识别受体,识别抗原后能活化、增殖和分化,介导特异性免疫应答,所以 T、B 细胞又称免疫活性细胞(immune competent cell, ICC)或抗原特异性淋巴细胞,是介导细胞免疫和体液免疫的主要成分。而其他免疫细胞,或者在特异性免疫应答中发挥调节和辅助作用,协助 T、B 细胞完成对抗原的免疫应答,或者参与天然免疫。

### 一、淋巴细胞

#### (一) T 淋巴细胞

T 淋巴细胞(T lymphocyte)简称 T 细胞,因成熟于胸腺而得名,是最重要的免疫细胞。T 细胞的主要功能是介导细胞免疫,调节机体的免疫功能。T 细胞来源于骨髓干细胞(胚胎期来源于卵黄囊和胚肝),在胸腺中发育和分化,成熟后离开胸腺进入外周免疫器官的胸腺依赖区定居,并循血液组织→淋巴→血液→淋巴细胞再循环而分布全身。T 细胞的寿命较长,可存活数年。外周血中 T 细胞占淋巴细胞总数的 65%~70%。

T 细胞表面表达的 T 细胞受体(T cell receptor, TCR)是双肽链分子,按肽链编码基因不同,分为 TCR $\alpha\beta$  和 TCR $\gamma\delta$  两类。在外周,绝大部分 T 细胞表达 TCR $\alpha\beta$ ,只有 1%~5%的 T 细胞表达 TCR $\gamma\delta$ ,但在小肠黏膜下  $\gamma\delta^+$  T 细胞占优势。T 细胞经 TCR $\alpha\beta$  识别表达在抗原提呈细胞(antigen presenting cell, APC)表面的抗原肽-主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)而被活化。 $\gamma\delta^+$  T 可直接识别并结合 Ag 分子,包括多肽及类脂分子,不需与 MHC 分子结合,不需 APC 提呈,因而在 Ag 识别方面 TCR $\gamma\delta$  与 BCR 相识。T 细胞的特异性免疫应答主要是由  $\alpha\beta^+$  T 细胞完成。位于表皮及肠黏膜下的  $\gamma\delta^+$  T 细胞,只能识别多种病原体表达的共同 Ag 成分,增殖分化为效应细胞后,能杀伤病原体感染细胞及肿瘤细胞,故  $\gamma\delta^+$  T 执行的是固有免疫功能。

TCR $\alpha\beta$  T 细胞按功能不同分为两类。一类为效应 T 细胞(effector T cell),包括细胞毒 T 细胞(cytotoxic T cells, CTL),它们对靶细胞(病毒、细菌、感染细胞、肿瘤细胞等)施加杀伤作用。另一类为迟发型超敏性 T 细胞(delayed type

hypersensitivity T lymphocyte,  $T_{DTH}$ ), 它介导迟发型超敏反应, 当被变应原致敏的  $T_{DTH}$  再次接触变应原后, 可释放多种细胞因子, 参与迟发型超敏反应。另一类为调节 T 细胞, 按调节功能不同, 又分为辅助性 T 细胞(helper T cells,  $T_h$ ) 和抑制性 T 细胞(suppressor T cells,  $T_s$ ), 前者经其分泌的细胞因子, 正反馈调节免疫细胞功能; 后者抑制其他免疫细胞功能, 负反馈调节免疫应答。

T 细胞是经其自身分化为效应细胞后直接执行免疫功能的, 故由 T 细胞介导的免疫称细胞介导免疫(cell mediated immunity, CM)。

## (二) B 淋巴细胞

B 淋巴细胞简称 B 细胞, 因来源于鸟类法氏囊(bursa of fabricius)或哺乳动物的骨髓(bone marrow)而得名。哺乳动物的 B 细胞来源于骨髓干细胞, 并在骨髓中分化成熟。B 细胞一旦成熟就会离开骨髓进入外周免疫器官的非胸腺依赖区定居, 亦参与淋巴细胞的再循环。B 淋巴细胞存活时间差异很大, 生存期可从数日到数月, 少数可达数年。人血液中的 B 细胞约占外周淋巴细胞的 5%~25%。

B 细胞表面的 B 细胞受体(B cell receptor, BCR)及其分泌的抗体(antibody, Ab)均为免疫球蛋白(immunoglobulin, Ig), 由同样基因编码, 特异识别并结合相同的 Ag, 其不同之处是: BCR 的 Ig 具有跨膜区, 锚定于细胞表面; Ab 的 Ig 没有跨膜区, 而分泌至细胞外。

在抗原的刺激下, B 细胞可被激活, 发生分化、增殖而获得产生抗体的能力。B 细胞分泌的抗体可执行多种免疫功能。Ab 与 Ag 特异结合, 可直接中和具有毒性的 Ag 分子, 如细菌的外毒素, 使之失去毒性作用。Ab 结合 Ag 后形成复合物, 易被吞噬细胞清除; Ab 又可与 Ag 结合后再结合补体, 使补体活化, 杀伤病原体。基于 B 细胞是经分泌抗体这一可溶性蛋白分子而执行免疫功能的, 故由 B 细胞介导的免疫称体液免疫(humoral immunity)。同时 B 细胞还能摄取加工和提呈抗原, 是体内重要的抗原提呈细胞。

## 二、吞噬细胞

具有吞噬功能的细胞称吞噬细胞(phagocytic cells), 包括单核吞噬细胞和中性粒细胞。

### (一) 单核-吞噬细胞

单核吞噬细胞来源于骨髓干细胞, 发育成单核细胞后, 进入血流, 分布于各种组织器官, 并有不同的命名(见表 1-1)。其中分布于一般组织中的单核细胞成为巨噬细胞(macrophages,  $M\Phi$ )。



表 1-1 单核吞噬细胞的组织分布和名称

组织分布	名称
外周血	单核细胞
一般组织	巨噬细胞
结缔组织	组织细胞
肝	肝枯否氏细胞
肺	肺泡细胞
肾	间质细胞
骨髓	骨形成细胞
皮肤	朗格罕细胞
神经系统	小胶质细胞
腹腔腹腔	巨噬细胞
脾和淋巴结	固定和游走巨噬细胞

MΦ 具有强吞噬功能,胞内含有溶酶体及线粒体,能杀伤胞内病原体(细菌、真菌、寄生虫、病毒)。MΦ 也能吞噬、清除体内凋亡的细胞及异物。MΦ 分布于全身结缔组织中及小血管周围的基底膜,在肺(肺泡 MΦ)、肝(Kupffer cells)、脾血窦、淋巴结髓窦(medullary sinuses)及肾小球(间质细胞)处尤为丰富。MΦ 的这种分布特点及吞噬功能,使其具有过滤体外入侵及体内产生的有害物质(病原体、肿瘤细胞)及无用的物质(尘埃颗粒、蛋白复合分子)的作用。单核细胞在循环血内存留时间约为数个星期,然后转入组织内变为巨噬细胞,其寿命可长达数月。

成熟的 MΦ 表达 MHC-I 类、MHC-II 类分子、协同刺激分子(B7-1、B7-2 和 CD40)。但静止状态的巨噬细胞仅表达低水平的 MHC-I 类分子,在 IFN-γ 等细胞因子的刺激下,巨噬细胞表面的 MHC-I 类分子的表达可明显增高。巨噬细胞表面还表达有 IgFc 受体如:FCγR III (CD16)、FCεR II (CD23),补体受体如:CR1(C3b 受体)和 CR3(C3b 受体)等及细胞因子受体等。在抗肿瘤免疫中,巨噬细胞具有抗原提呈功能,参与调节 T 细胞的特异性免疫应答。未活化的巨噬细胞对肿瘤细胞无杀伤作用,活化后可作为效应细胞发挥非特异性杀伤作用。但过度活化的巨噬细胞可抑制淋巴细胞的增殖,抑制 NK 和 CTL 的抗肿瘤活性。肿瘤细胞产生的许多细胞因子如:IL-4, IL-6, IL-10, MDF, TGF-β, PGE2 和 M-CSF 等,能够逆转和抑制活化巨噬细胞的细胞毒活性,诱导巨噬细胞的抑制活性。

## (二) 中性粒细胞

中性粒细胞(neutrophils)又称多形核中性粒细胞(polynuclear neutrophilic leukocyte, PMN),其胞内富含溶酶体、过氧化物酶及杀菌物质。PMN 对化脓菌有